# Introduction à l'étude des antibiotiques

**Dr Y. BOUZERDE**
**Cours de pharmacologie**
**3 ème année médecine**

**Avril 2016**

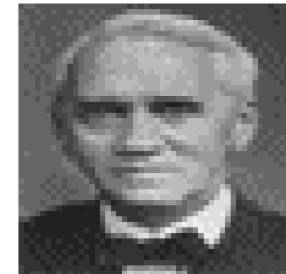
# Sommaire

# I. Introduction

## *Historique*

- Paul Ehrlich définie la chimiothérapie comme : « substance chimio thérapeutique utilisable par voie générale dans le traitement des maladies infectieuses, doit être nuisible pour le micro-organisme pathogène, mais inoffensive pour les cellules de l'organisme hôte »
  Les recherches de Ehrlich aboutiront à soigner la syphilis, ce qui lui vaudra le prix Nobel en 1908.

- Sir Alexander Fleming en 1929 constate que la culture en boîte de Pétri de staphylocoques est inhibée par la présence de moisissures du genre Penicillium. Fleming proposa que le champignon secrétait une substance chimique bactériostatique, utilisable en thérapeutique humaine.



- Plus tard, la culture en masse permit de disposer de grandes quantités de cette substance : la pénicilline.

# I. Introduction

## *Définition d'un antibiotique*

- Substance chimique produite par soit par différents micro-organismes (champignon ou bactérie) ou par synthèse et qui ont pour rôle de supprimer la croissance et ou détruire le micro-organisme pathogène.

- Quelques rappels :

✓ **ATB Bactériostatique** : Inhibe de façon temporaire la croissance des bactéries, Effet réversible, Ex : *Tétracyclines, Sulfamides*

✓ **ATB bactéricide** : Se fixent aux récepteurs spécifiques et entraine la mort des bactéries. Ex : *Pénicillines*, *Céphalosporines* et les *aminoglucosides*.

✓ **CMI** (Concentration minimale inhibitrice) : la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe la multiplication bactérienne en 18-24 heures (bactériostase).

✓ **CMB** (Concentration minimale bactéricide) : la plus faible concentration d'antibiotique qui tue 99,99 % d'une population bactérienne en 18-24 heures.

# I. Introduction

## *Classification*

La classification des antibiotiques peut se faire selon:

- Origine : - ATB naturel (élaboré par un micro- organisme)
  - ATB de synthèse (synthétique ou semi synthétique ex*: sulfamides et quinolones*)

- Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)

- Mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques

- Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base, ex : cycle β lactame.
  Permet de classer les antibiotiques en familles (c'est la classification qu'on adoptera pour les cours)

## II. Propriétés requises pour un antibiotique

Dans l'idéal, un antibiotique doit :

- Avoir une activité bactéricide plutôt que bactériostatique.
- Avoir une efficacité constante dans tout l'organisme (liquides biologiques, exsudats, protéines plasmatiques et enzymes tissulaires).
- Avoir un pic de concentration maximale rapide et stable quelque soit le milieu (LCR, humeurs et tissulaire)
- Ne doit pas permettre le développement de résistance bactérienne.

# III. Comment choisir un antibiotique?

1. Infection bactérienne ? infection virale ?
2. Connaitre les bactéries responsables de l'affection en cause (biotope, sensibilité aux ATB…..)
3. Pénétration de l'ATB jusqu'à la source de l'infection (barrière hémato- encéphalique, les tissus enflammés …..)
4. Connaitre les effets secondaires et les réactions allergiques possibles.
5. Avoir une notion du cout de cette antibiothérapie.

# IV. Voies d'administration

1. Voie orale
2. Voie  Intramusculaire
3. Voie veineuse
1. Voie intra rachidienne
2. Voie cutanée

# IV. Voies d'administration

## 1. Voie orale :

- Avantages :

– Facilité d'utilisation (bonne compliance du malade),
– Moins couteuse.



- Inconvénients :

– Absorption altérée par le contenu gastrique → prise en dehors des repas (une heure avant ou après les repas)
– Douleurs digestives (diminuées depuis la fabrication de comprimés enrobés).
– Augmentation du risque de résistance de la flore bactérienne saprophyte du tube digestif à cause des ATB non résorbés au niveau de la partie haute du tube digestif.
– Risque de colites pseudomembraneuses si traitement ATB prolongé sup 4 semaines
– Absence d'administration par voie orale Ex : *Streptomycine*



# IV. Voies d'administration

## 2. Voie Intramusculaire :

- Avantages :

- Bonne concentration plasmatique/VO
- Concentration sérique plus rapide/VO (réseau vasculaire plus développé au niveau du muscle)
- Ambulatoire mais toujours dans un centre de santé

- Inconvénients :

- Douloureuse Ex : benzathine benzylpénicilline (*Extencilline®* )
- Eviter l'effraction dans une veine, artère ou surtout nerf.
- Résorption lente/ IV ( concentration maximale entre 15 et 180min)
- Les différents sels d'un même antibiotique peuvent orienter vers le choix de cette voie d'administration.

# IV. Voies d'administration

## 3. Voie veineuse :

Doit toujours être réalisé sous contrôle médical +++++

- Avantages :
- Grand intérêt dans l'urgence Ex: choc infectieux (voie non influencée par la diminution de la perfusion tissulaire).
- Permet d'obtenir un taux ATB maximal rapidement → infections graves
- Permet d'administrer de grandes quantités d'ATB Ex : 5gr de *Carbénicilline*→ infections graves
- Quand la voie IM est douloureuse Ex : *Céfalotine*



- Inconvénients :
- Elimination urinaire rapide du médicament → assurer une perfusion continue
- Attention aux associations d'ATB dans un même liquide de perfusion → risque d'interaction chimique

# IV. Voies d'administration

## 4. Voie intra rachidienne:

- Doit rester exceptionnelle.
- Elle est à éviter : risque toxique , infectieux.
- Il faut préférer la voie IV.

# IV. Voies d'administration

## 5. Voie cutanée:

Ex: *Fucidine®*

Beaucoup d'inconvénients:

- Apparition d'allergies
- Passage systémique de l'ATB → effets secondaires
- Apparition de résistances aux ATB

# V. Quand associer des ATB?

- Traiter des infections multi bactériennes.
- Synergismes (accroitre l'activité thérapeutique), Ex: association *βlactamines +aminosides* :endocardite à entérocoques.
- Traiter des infections sévères à l'étiologie inconnue.
- Prévenir l'apparition de mutants résistances surtout quand traitement de longue durée et/ou les agents disponibles sont en nombre limité. Ex: tuberculose, infection associé au VIH.

# VI. Antibiothérapie prophylactique

Indications bien codifiées :

- Prévenir une surinfection chez des patients présentant une affection aigue.
- Réduire le risque de surinfection chez des malades chroniques Ex: immunodéprimés, SIDA...
- Prévenir la dissémination microbienne d’un processus infectieux localisé.
- Prévenir d’une surinfection post chirurgicale (prophylaxie pré- chirurgicale).
- Prévenir d’une surinfection post traumatisme.
- Prévenir la transmission d’agents pathogènes: Ex: chimio prophylaxie d’**urgence** pour les sujets contact étroit avec une personne atteinte de méningites à méningocoques.
- Protéger des personnes contre un germe auxquels elles ont été exposées Ex: benzathine benzylpénicilline efficace pour prévenir des infections du streptocoque β-hémolytique du groupe A (prévention primaire ou secondaire du RAA)

# VII.Effets indésirables

03 types :

- **Réactions allergiques** de type hypersensibilité Ex: *βlactamines* surtout sur terrain d'atopie.
- **Altération de la flore microbienne normale**.
- **Surinfections** par des protéus, pseudomonas, staphylocoques résistants,...etc, surtout devant un tableau clinique particulier : Ages extrêmes, infection pré existante (aigue ou chronique) et le spectre de l'ATB (surinfections plus rares avec les pénicillines comparativement aux tétracyclines)
- <u>Cas particuliers de l'organisme en croissance</u>:

✓ Chez le fœtus: attention aux toxicité fœtale tératogène Ex :

Streptomycine → troubles auditifs

Tétracyclines → troubles dentaires

✓ Chez l'enfant de moins de 03 ans l'utilisation des tétracyclines → perturbation de la croissance osseuse et dentaires



# VIII.Causes d'échecs de l'antibiothérapie

- Mauvaise indication : infection virale
- Fièvre dont on ignore l'origine.
- Mauvais dosage : sous ou sur dosage
- Utilisation pendant une durée insuffisante (endocardite bactérienne 04 semaines, arthrites gonococciques et salpingite 02 semaines…
- Ne pas avoir associé un drainage chirurgical quand nécessaire Ex : abcès cérébral, empyème sur pneumonie staphylococcique
- Manque d'information sur l'ATB et l'agent responsable de l'infection.

# IX. Conclusion

L'ATB est une substance qui exerce une activité toxique sélective sur l'agent responsable de l'infection

Le succès d'une antibiothérapie réussie repose sur :

- ✓ Bonne évaluation clinique: être capable de reconnaitre une infection bactérienne d'une infection virale
- ✓ Bonne connaissance en bactériologie ( caractéristiques de l'agent bactérien suspecté)
- ✓ Bonne connaissance sur la pharmacologie de l'ATB choisi (mode d'action, spectre, pharmacocinétique, effets secondaires….